

ENZYMATIC SYNTHESIS OF POLYLACTIC ACID AND BRANCHED POLYLACTIC ACID

Patent Number: JP2001224392
Publication date: 2001-08-21
Inventor(s): TOKIWA YUTAKA; RAKU TAKAO
Applicant(s): NATL INST OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE & TECHNOLOGY METI;; KONAN KAKO KK;; TOKIWA YUTAKA
Requested Patent: ☐ JP2001224392
Application Number: JP20000038341 20000216
Priority Number(s):
IPC Classification: C12P7/62
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a polylactic acid and a branched polylactic acid using a safe enzyme instead of an organometallic catalyst.

SOLUTION: The invention discloses a method for producing the polylactic acid by reacting lactic acid in the presence of a hydrolytic enzyme. A lactate shown by formula (2) (R2 is an alkyl group) is reacted with a divinyl ester of aliphatic dicarboxylic acid shown by formula (3) (R1 is an alkylene group) in the presence of the hydrolytic enzyme.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-224392

(P 2 0 0 1 - 2 2 4 3 9 2 A)

(43) 公開日 平成13年8月21日(2001.8.21)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C12P 7/62		C12P 7/62	4B064
// C08F 8/00		C08F 8/00	4J027
218/14		218/14	4J100
299/00	ZAB	299/00	ZAB

審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2000-38341 (P 2000-38341)

(22) 出願日 平成12年2月16日(2000.2.16)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成11年9月17日
社団法人日本生物工学会開催の「平成11年度日本生物工
学会大会」において文書をもって発表

(出願人による申告) 国等の委託研究の成果に係る特許
出願(平成11年度、新エネルギー・産業技術総合開発機
構、生体触媒を利用した再生可能資源からの高分子素材
開発、産業活力再生特別措置法第30条の適用を受けるも
の)

(71) 出願人 301000011

経済産業省産業技術総合研究所長

東京都千代田区霞が関1丁目3番1号

(74) 上記1名の復代理人 100074505

弁理士 池浦 敏明

(71) 出願人 391045392

甲南化工株式会社

大阪府高槻市中川町5番21号

(71) 出願人 598121444

常盤 豊

茨城県土浦市桜ヶ丘町46-12

(74) 上記2名の代理人 100074505

弁理士 池浦 敏明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリ乳酸および乳酸分岐ポリマーの酵素合成

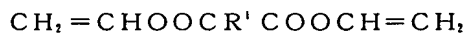
(57) 【要約】

【課題】 有機金属触媒の代わりに安全な酵素を利用し
て、ポリ乳酸、乳酸分岐ポリマーを得る。

【解決手段】 乳酸を加水分解酵素の存在下で反応させ
ることを特徴とするポリ乳酸製造方法。下記一般式

(2)

【化1】



(式中、R¹はアルキレン基を示す) で表される脂肪酸
ジカルボン酸ジビニルエステルとを、加水分解酵素の存



(式中、R²はアルキル基を示す) で表される乳酸エス
テルと、下記一般式(3)

【化2】

(3)

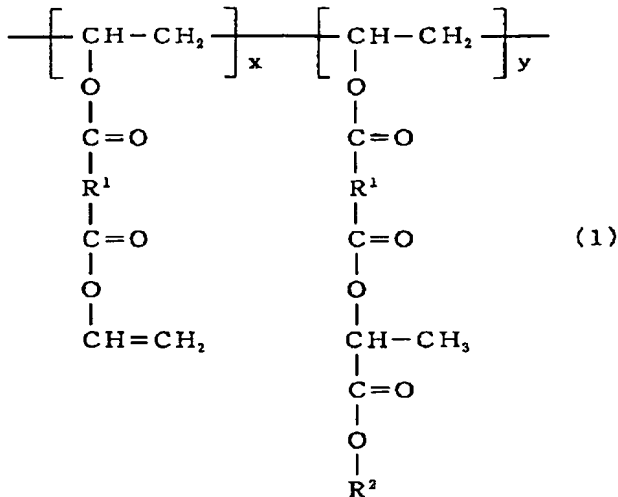
在下で反応させることを特徴とする乳酸分岐ポリマーの
製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリ乳酸を製造するにあたり、乳酸を加水分解酵素の存在下で反応させることを特徴とするポリ乳酸の合成方法。

【請求項2】 下記一般式(1)で表される乳酸分岐ポリマー

【化1】



(式中、R¹はアルキレン基を示す)で表される脂肪酸ジカルボン酸ジビニルエステルとを、加水分解酵素の存在下で反応させることを特徴とする乳酸分岐ポリマーの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術】本発明は、ポリ乳酸の製造方法、新規な乳酸分岐ポリマーおよびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】ポリ乳酸は汎用性のプラスチック、ドラッグデリバリー素材などの生体適合性の素材、農業、土木資材などの環境適合性の素材としての使用が期待されている。しかしながら、化学重合法から得られたポリ乳酸は有機金属触媒を含んでいるため、環境ホルモンなどの問題から化学重合法で得られたポリ乳酸を環境中に放出するのは非常に危険である。近年、その問題を解決するために、有機金属の代わりにリパーゼなどの酵素触媒を利用してポリ乳酸を合成する方法が報告されている。Macroml. Symp. 130, 285-304 (1998) しかし、この方法は原料となるラクタイドのコストが高いという問題がある。

【0003】



(式中、R¹はアルキレン基を示す)で表される脂肪酸ジカルボン酸ジビニルエステルとを、加水分解酵素の存在下で反応させることを特徴とする乳酸分岐ポリマーの

(前記式中、R¹はアルキレン基を示し、R²はアルキル基を示し、x及びyはポリマー中に含まれる当該単量体成分のモル分率を示す)

【請求項3】 請求項2の乳酸分岐ポリマーを製造する方法において、下記一般式(2)

【化2】



10 (式中、R²はアルキル基を示す)で表される乳酸エステルと、下記一般式(3)

【化3】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ポリ乳酸の合成の際、有機金属触媒の代わりに安全な酵素を利用し、また、原料として安価な乳酸、乳酸エステルを利用してポリ乳酸、乳酸分岐ポリマーを得ることをその課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。本発明によれば、ポリ乳酸の製造する方法において、乳酸を加水分解酵素の存在下で反応させることを特徴とするポリ乳酸製造方法が提供される。また、本発明によれば、下記一般式(1)であらわされる乳酸分岐ポリマーが提供される。さらに、本発明によれば、前記乳酸分岐ポリマーを製造する方法において、下記一般式(2)

【化4】

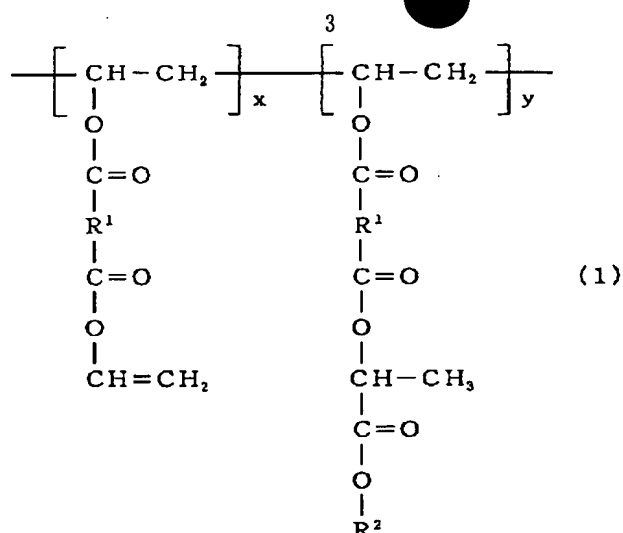


(式中、R²はアルキル基を示す)で表される乳酸エステルと、下記一般式(3)

【化5】

製造方法が提供される。

【化6】



(前記式中、R¹はアルキレン基を示し、R²はアルキル基を示し、x及びyはポリマー中に含まれる当該単量体成分のモル分率を示す)

【0005】

【発明の実施の形態】本発明のポリ乳酸の合成方法は乳酸に加水分解酵素を加え、加熱することによって合成することができる。また、本発明の乳酸分岐ポリマーは、イソプロピルエーテル等の有機溶媒中で、加水分解酵素の存在下、前記一般式(2)の乳酸エステルと、前記一般式(3)の脂肪族ジカルボン酸ジビニルを反応させることによって合成することができる。前記一般式(2)中、R¹はアルキレン基を示し、その炭素数は1~12、好ましくは1~6である。乳酸エステルとしては、乳酸メチルエステル、乳酸エチルエステル、乳酸プロピルエステル、乳酸ブチルエステル、乳酸イソアミルエステル、乳酸ヘキセン-1-イルエステルを挙げることができる。前記一般式(3)中、R¹はアルキレン基を示し、その炭素数は1~12、好ましくは2~8である。脂肪族ジカルボン酸ジエステルとしては、マロン酸、こはく酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ノナンジカルボン酸、ドデカンジカルボン酸等の脂肪族ジカルボン酸から誘導されるものを挙げることができる。

【0006】前記一般式(1)において、xは当該単量体成分のモル分率(%)を示し、0~70%、好ましくは0~50%であり、yは当該単量体成分のモル分率

(%)を示し、1~100%、好ましくは30~100%である。前記一般式(1)で表される乳酸分岐ポリマーにおいて、その数平均分子量は、通常、1000~50万、好ましくは2万~50万である。

【0007】前記乳酸分岐ポリマーを製造する場合の単量体である乳酸、前記一般式(2)の乳酸エステル及び

前記一般式(3)の脂肪族ジカルボン酸ジビニルの使用割合は、前記一般式(1)で表されるポリマーの組成に対応する割合であればよい。

【0008】本発明で得られるポリ乳酸の数平均分子量は、700~5000、好ましくは1000~5000である。

【0009】本発明で用いる加水分解酵素としては従来公知のもの、例えば、*Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescence*, *Candida antarctica*由来のリパーゼの他、*Bacillus subtilis*, *Streptomyces griseus*由来のプロテアーゼを挙げることができる。本発明では特に、*Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescence*由来のリパーゼを使用することが好ましい。

【0010】前記の加水分解酵素を用いてポリ乳酸を製造する場合、反応温度は7~130℃、好ましくは90~110℃である。反応には90%の純度のD,L-乳酸を利用した。また、酵素の使用割合は、D,L-乳酸に対して、重量比率で、0.1~20%、好ましくは0.1~10%である。また、前記の加水分解酵素を用いて乳酸分岐ポリマーを製造する場合、反応温度は10~100℃、好ましくは30~50℃である。溶媒としてはイソプロピルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジンあるいはそれらの混合溶媒が挙げられる。反応溶媒中の乳酸エステルの濃度は1~40重量%、好ましくは1~10重量%である。脂肪族ジカルボン酸ジビニルエステルの濃度は1~40重量%、好ましくは1~20%、また、酵素の使用割合は、反応溶媒に対して、0.1~20重量%、好ましくは0.1~2重量%である。乳酸エステルとしては乳酸メチルエステルが好ましい。

【0011】

【実施例】以下実施例を挙げて本説明をさらに詳細に説明するが、これらは単なる例示であって、本説明の範囲をなんら限定するものではない。

【0012】実施例1~5

D,L-乳酸に*Pseudomonas cepacia*由来のリパーゼ(天野社製)、*Pseudomonas fluorescence*由来のリパーゼ(ナガセ社製)、*Candida antarctica*由来のリパーゼ(ロッシュ製)、*Bacillus subtilis*由来のプロテアーゼ(ナガセ社製)の酵素をそれぞれ加え、130℃にて130rpmで4日間、攪拌した。その結果、使用したいずれの酵素についても酵素使用しなかった場合に比べて高い分子量のポリ乳酸が得られた。生成したポリ乳酸についての数および重量平均分子量を表1にまとめた。

【0013】

【表1】

番号	モノマー	酵素	数平均分子量	重量平均分子量
実施例 1	D,L-乳酸	<i>Pseudomonas cepacia</i>	650	1090
実施例 2	D,L-乳酸	<i>Pseudomonas fluorescence</i>	1150	1200
実施例 3	D,L-乳酸	<i>Candida rugosa</i>	560	1030
実施例 4	D,L-乳酸	<i>Bacillus subtilis</i>	490	990
実施例 5	D,L-乳酸	なし	420	670
比較例 1	D,L-乳酸メチル	<i>Pseudomonas cepacia</i>	未反応	未反応
比較例 2	D,L-乳酸メチル	<i>Pseudomonas fluorescence</i>	未反応	未反応
比較例 3	D,L-乳酸メチル	<i>Candida rugosa</i>	未反応	未反応
比較例 4	D,L-乳酸メチル	<i>Bacillus subtilis</i>	未反応	未反応
比較例 5	D,L-乳酸メチル	なし	未反応	未反応
比較例 6	D,L-乳酸エチル	<i>Pseudomonas cepacia</i>	未反応	未反応
比較例 7	D,L-乳酸エチル	<i>Pseudomonas fluorescence</i>	未反応	未反応
比較例 8	D,L-乳酸エチル	<i>Candida rugosa</i>	未反応	未反応
比較例 9	D,L-乳酸エチル	<i>Bacillus subtilis</i>	未反応	未反応
比較例 10	D,L-乳酸エチル	なし	未反応	未反応

【0014】比較例1～5

D,L-乳酸メチルに*Pseudomonas cepacia*由来のリパーゼ（天野社製）、*Pseudomonas fluorescence*由来のリパーゼ（ナガセ社製）、*Candida antarctica*由来のリパーゼ（ロッシュ製）、*Bacillus subtilis*由来のプロテアーゼ（ナガセ社製）をそれぞれ加え、130度にて130 rpmで4日間、攪拌した。反応結果を前記表1にまとめた。

【0015】比較例6～10

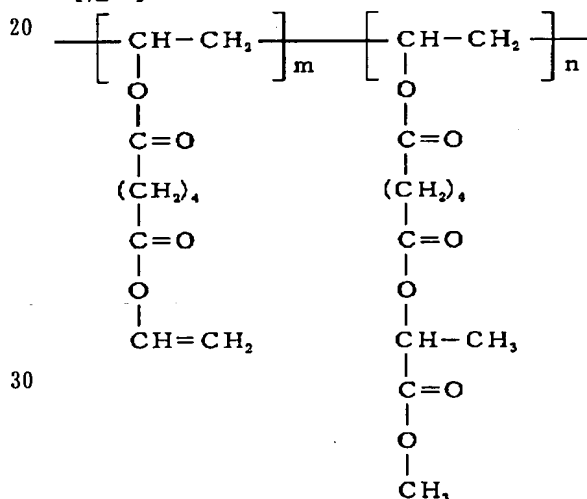
D,L-乳酸エチルに*Pseudomonas cepacia*由来のリパーゼ（天野社製）、*Pseudomonas fluorescence*由来のリパーゼ（ナガセ社製）、*Candida antarctica*由来のリパーゼ（ロッシュ製）、*Bacillus subtilis*由来のプロテアーゼ（ナガセ社製）をそれぞれ加え、130度にて130 rpmで4日間、攪拌した。反応結果を前記表1にまとめた。

【0016】実施例6

乳酸メチル0.36gおよびアジピン酸ジビニル1.38gを含むイソプロピルエーテル8mlに*Pseudomonas cepacia*由来のリパーゼ（天野社製）0.1gを加えて懸濁した。この酵素反応液を30℃にて130rpmで7日間攪拌した。1週間後、ポリマーが析出してきたので反応溶媒を傾斜法によって取り除き、ポリマーを得た。このポリマーの分子量を測定したところ、数平均分子量で7,500、重量平均分子量11,500であった。¹³C-NMRで構造解析を行った結果、下記式（4）に示したように乳酸メチルとジビニルアジピン酸が共重合したポリマーであることが確認された。

【0017】

【化7】



(m: 15～25, n: 15～25)

【0018】

【発明の効果】本発明のポリ乳酸および乳酸分岐ポリマーは、酵素を触媒として使用しているため、有機金属触媒を含んでいない。そのため、これらのポリマーが環境中に放出したとしても安全性は非常に高い。また、一般的に乳酸、乳酸オリゴマーは生体内において高い機能性を示すことが報告されているため、乳酸分岐ポリマーは医療分野で用いられる機能性材料として有利に適用される。

フロントページの続き

(72)発明者 常盤 豊

茨城県つくば市東1丁目1番3 工業技術
院生命工学工業技術研究所内

(72)発明者 楽 隆生

大阪府高槻市中川町5-21 甲南化工株式
会社内

Fターム(参考) 4B064 AD83 BA07 BA08 BA09 BA10
BA13 BH05 CA21 CD05 DA16
4J027 AA05 AA08 AB10 AB24 AB25
AB28 AJ01 AJ02 CD01
4J100 AG63P CA01 HA13 HC00
HC33